# Die Wirkung des Phosphonsäureesters „Neguvon" (Bayer) auf Trichinella spiralis im Darm- und Wanderstadium bei experimentell infizierten Mäusen

Hildegard Schablitzki

1962

Aus dem Institut für Zoonosenforschung
an der Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt/Main
Direktor: Professor Dr. G. Schoop

Vorgelegt beim Zoologisch-Parasitologischen Institut
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Vorstand: Professor Dr. H. Liebmann

# DIE WIRKUNG DES PHOSPHONSÄUREESTERS "NEGUVON" (BAYER) AUF TRICHINELLA SPIRALIS IM DARM- UND WANDERSTADIUM BEI EXPERIMENTELL INFIZIERTEN MÄUSEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
bei der Veterinär-Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

von

Hildegard Schablitzki

Tierärztin

aus

Offenbach/Main

München 1962

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. K. Ullrich

Referent: Prof. Dr. H. Liebmann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.2.1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

UNI-Druck, München 13, Amalienstraße 85

In Dankbarkeit

meiner Mutter

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

INHALTSVERZEICHNIS


| | | Seite |
|---|---|---|
| A. | Einleitung | 1 |
| B. | Besprechung der Literatur | 2 |
| C. | Eigene Untersuchungen | 11 |
| | 1. Material und Technik | 11 |
| | 2. Applikationsmethoden | 12 |
| | 3. Dauer der Beobachtung bei Versuchs- sowie Kontrolltieren | 13 |
| | 4. Nachprüfung der Ergebnisse | 14 |
| D. | Ergebnisse der Vorversuche | 15 |
| E. | Hauptversuche | 16 |
| | a) 5-malige subcutane Behandlung mit je 4 mg Neguvon 1.-5. Tag, 2.-6. Tag, 3.-7. Tag n. d. Infektion | 16 |
| | b) 5-malige subcutane Behandlung mit je 4 mg Neguvon 5.-9. Tag, 6.-10. Tag, 7.-11. Tag, 8.-12. Tag nach der Infektion | 20 |
| | c) 5-malige intraabdominale Behandlung mit je 4 mg Neguvon einschl. 1.-6. Tag, ab 1.-5. Tag und 2.-7. Tag nach der Infektion | 21 |
| | d) 5-malige intraabdominale Behandlung mit je 4 mg Neguvon 5.-10. Tag, 6.-11. Tag und 7.-12. Tag nach der Infektion | 24 |
| | e) 5-malige intraabdominale Behandlung mit je 4 mg Neguvon 9.-14. Tag, 10.-15. Tag und 12.-16. Tag nach der Infektion | 25 |
| | f) 14 x je 4 mg, zweimal 12 x 3 mg Neguvon 13.-28. Tag, 19.-31. Tag und 26.-38. Tag nach der Infektion Intraabdominale Behandlung | 28 |

| | | Seite |
|---|---|---|
| F. | Besprechung der Ergebnisse | 29 |
| G. | Zusammenfassung | 32 |
| H. | Literaturverzeichnis | 33 |
| | Lebenslauf | 35 |

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546810_0018

Ich möchte vor allem Herrn Professor Dr. Schoop für die Überlassung dieses interessanten Themas und die Unterstützung bei der Zusammenstellung der Arbeit danken.

Gleichzeitig gilt mein Dank allen, die mich bei meinen zahlreichen Tierversuchen mit Rat und Hilfe unterstützt haben.

# A. EINLEITUNG

Seit über 100 Jahren ist die Trichinella spiralis als Parasit bekannt. Nie hat es während dieser Zeit an Versuchen gefehlt, ihre verschiedenen Entwicklungsstadien medikamentell zu beeinflussen. Trotz aller Mühen ist es nicht gelungen, mit den zur Verfügung stehenden Mitteln einen durchschlagenden Erfolg zu erzielen. Die Schwierigkeiten, die sich in den Weg stellen, sind zweierlei Natur; einmal die relativ kurze "Darmtrichinose", die meist zu spät diagnostiziert wird zum Anderen die Unfähigkeit, mit den gewöhnlichen parasitiziden Mitteln die "Wander"- und "Muskeltrichine" zu beeinflussen.

SCHOOP und LAMINA haben in dem Phosphonsäureester Neguvon ein trichinozides Präparat erkannt. Mir ist die Aufgabe gestellt, an dem Ausbau der Chemotherapie mitzuwirken.

## B. BESPRECHUNG DER LITERATUR

Zu allen Zeiten gab es Probleme, mit denen sich die Menschheit, in ihrem eigenen Interesse, auseinandersetzen mußte. Wir nehmen sie heute als gegeben hin. Ein Beispiel dafür ist das Verbot des Schweinefleischgenusses bei den Glaubensgemeinschaften der Juden und Mohamedaner. Aus historischen Überlieferungen von Herodot und Plutarch ist zu ersehen, daß im alten Ägypten der Genuß von Schweinefleisch untersagt war. Liegen diesem Verbot nur rituelle Anschauungen zu Grunde, wurde damit der Hygiene Genüge getan, oder müssen wir ihm tiefere Bedeutung beimessen? Besonders ein Satz aus dieser Zeit läßt uns aufhorchen: "Dieses Fleisch verursacht eine Verseuchung der Kräfte!" Sollten bereits die alten Kulturvölker die Wirkung von Parasiten befallenen Fleisches auf den menschlichen Organismus erkannt haben? Es wird vermutet, daß Moses in Ägypten die verheerende Wirkung infizierten Fleisches beobachtete und daraus die Konsequenzen für sein Volk zog. Vielleicht sind es dieselben Gründe, die Mohamed bewogen, seinen Gläubigen das Schweinefleisch vorzuenthalten. Wir selbst wollen darüber keine näheren Untersuchungen anstellen.

Erst im 8. Jahrhundert finden wir wieder eine bescheidene Notiz, die auf die Trichine hinweist. Papst Zacharias ordnete an "Schweinefleisch und Speck nur in gekochtem Zustand zu genießen".

Aus dem Jahre 1675 wird berichtet, daß eine Bauernfamilie nach dem Genuß von geräuchertem Schweinefleisch erkrankte. Erst im 19. Jahrhundert wurde schließlich der Parasit entdeckt. 1822 und 1832 fand man in der Muskulatur menschlicher Leichen punktförmige Kalkkonkremente, die man auf Blasenwürmer zurückführte. 1835 konnte der Student PAGET diese falsche Annahme klären. Er untersuchte die punktförmigen Körperchen unter dem Mikroskop und stellte fest, daß es sich um Kapseln handelte, die einen Parasiten beherbergen.

Von dem Zoologen OWEN, später auch von LEUCKART und VIRCHOW, die die gleichen Beobachtungen schriftlich niederlegten, wurde der Wurm, auf Grund seiner aufgerollten Gestalt, mit Trichinella spiralis bezeichnet.

Es dauerte Jahrzehnte, bis 1905 durch STRÄUBLI der Entwicklungszyklus der Trichine endgültig geklärt wurde. Er erbrachte den Beweis, daß die Jungtrichinen mit dem Lymphstrom in das Blut gelangen und in sauerstoff-

reicher Muskulatur die Kapillaren verlassen, um aktiv in die Muskelfasern einzuwandern.

In diesem Zusammenhang interessiert es, Näheres über die Trichine zu erfahren. Über ihre Herkunft sind verschiedene Theorien bekannt, die mehr Wahrscheinlichkeitsvermutungen als belegten Tatsachen entsprechen. Einerseits nimmt man an, daß die Trichine durch Wanderratten aus Asien eingeschleppt wurde andererseits macht man den Import von Zuchtschweinen aus China nach England und Deutschland dafür verantwortlich. Letztere Annahme wurde dadurch widerlegt, daß in China kaum Trichinenfunde festgestellt werden konnten.

Es galt also den Stammwirt und Überträger zu ermitteln. Drei Bedingungen waren in diesem Zusammenhang von ausschlaggebender Bedeutung. Einmal mußt dem Überträger Gelegenheit geboten werden infiziertes Fleisch aufzunehmen, als nächstes mußte er den Trichinen günstige Entwicklungsmöglichkeiten bieten, und schließlich mußten diese Tiere Anfälligen als Nahrung dienen.

LEUCKART begründete die Theorie, die die Ratte als eine von mehreren Möglichkeiten als Trichinenträger ansah. Der Trichinenkreislauf Ratte - Schwein - Ratte - Schwein schien geschlossen. Jedoch tauchten Zweifler auf, die sich dieser Annahme entgegenstellten. Es ist SCHOOP zu danken, daß wir heute spezifische Wirte als Infektionsquelle und Überträger kennen. Als letztere kommen alle Carnivoren in Betracht. Für Deutschland spezifisch sind, nach den Untersuchungen SCHOOPs, Fuchs und Dachs. Die Untugend der Jäger, enthäutete Fuchs- und Dachskadaver (Kerne) auf sogenannten "Luderplätzen" auszulegen, führt auch heute noch häufig zur Verbreitung des Parasiten.

Auf Grund dieser Erkenntnisse trifft die Jägerschaft eine verantwortungsvolle Aufgabe. Von ihrer intensiven Mitarbeit hängt es ab, ob die Trichinen ausgerottet oder nur noch als Seltenheitsbefund Beachtung finden werden. Besondere Sorgfalt ist also der Behandlung von Fuchs- und Dachskernen zu widmen. Wichtige Maßnahmen in dieser Richtung wären:

1. Kein Auslegen von Fuchs- und Dachskernen auf dem Luderplatz.

2. Kein Verfüttern an Haustiere oder Vögel.

3. Kein Verscharren in Dunghaufen.

Es wäre natürlich erstrebenswert, sämtliche Fuchs- und Dachskerne den Tierkörperverwertungsanstalten zuzuführen. Wo dies aus triftigen Gründen nicht möglich ist, müssen die anfallenden Kadaver wenigstens 1,0 m tief vergraben oder verbrannt werden. Die oben angeführten Maßnahmen finden nur in der freien Wildbahn Anwendung.

Berücksichtigt sollte ferner werden, daß Fuchs und Dachs in der menschlichen Wirtschaft eine, wenn auch nur bedeutungslose, Rolle spielen. Daraus resultieren folgende Gegenmaßnahmen. Fuchs und Dachs unterliegen der Trichinenschau. Nur trichinenfrei befundene Tiere dürfen dem menschlichen Verbraucher zugeführt werden. Die Infektionsquelle für den Menschen ist hauptsächlich trichinenhaltiges Schweinefleisch. Das Schwein wiederum infiziert sich durch Aufnahme rohen Fleisches von Trichinenträgern. Ansteckungsgefahr besteht aber nur dort, wo nicht durch obligatorische Trichinenschau Fleisch, das Nahrungs- und Fütterungszwecken dient, regelmäßig kontrolliert wird. In den amtlichen Fleischbeschaubestimmungen, die seit 1937 auch alle Hausschlachtungen einschließen, besitzen wir die einzige Handhabe gegen die Trichinose. Die durch sie nach dem Schlachten ermittelten trichinösen Schweine werden in Tierkörperverwertungsanstalten als Infektionsquelle ausgeschaltet.

Ich möchte betonen, daß hier Verhältnisse berücksichtigt wurden, die nur für Deutschland zutreffend sind.

Es gibt noch Länder, zu denen z.B. die USA gehören, die keine gesetzliche Trichinenschau kennen. Dort werden Möglichkeiten wie spezielle Tiefkühlverfahren, besondere Pökelungs- und Konservierungsmethoden, deren Erfolg recht zweifelhaft erscheint, heftig diskutiert. Die diesbezüglichen Verhältnisse in den USA, wie sie am ersten Internationalen Trichinenkongreß in Warschau (1960) dargestellt wurden, sind zur Zeit wie folgt:

Bei jedem 6. Amerikaner konnten Trichinen nachgewiesen werden. So sind also 25 Millionen Amerikaner von Trichinen befallen. Die Zahl der jährlichen Neuinfektionen wird auf 350 000 geschätzt, wovon jedoch nur 16 000 klinisch erkranken sollen.

Für die Infektion von Schweinen wurden große lokale Unterschiede festgestellt. Sie sind wohl in der Hauptsache fütterungsbedingt. Insgesamt sind im Durchschnitt 1 - 2 % der Schweine in den USA mit Trichinen infiziert.

Die Zahl der infizierten Hunde beträgt 7,2 % bei insgesamt 1101 untersuchten Tieren. Dabei erstreckten sich die Untersuchungen auf die Staaten

New Orleans, Chicago, Detroit und Jowa. Das letzte Untersuchungsergebnis stammt aus dem Jahre 1958 von SCHWARTE.

Die Zahl der untersuchten Ratten wird mit 779 angegeben, davon waren 18, d.i. 2,3 %, positiv. Hier wurden die Untersuchungen in den Staaten Boston, New Orleans und Jowa hauptsächlich von ZIMMERMANN (1956) vorgenommen.

Als andere wild lebende Tiere kamen für die Untersuchungen in der Hauptsache Marder und Fuchs in Frage. Die Zahl der geprüften Tiere belief sich auf 2 115, davon waren positiv 111, d.i. 5,2 %. Die Untersuchungen stammen von ZIMMERMANN (1956 u. 1959) aus dem Staate Jowa.

Hauskatzen wurden 241 untersucht, davon waren 28, d.i. 11,6 %, positiv. Die letzten Untersuchungsergebnisse sind von ZIMMERMANN und SCHWARTE (1958) aus den Staaten Minnesota, New Orleans, Chicago, Detroit und Jowa.

In diesem Zusammenhang gewinnt die Katze, die gegen Trichineninvasionen viel empfänglicher ist als der Hund, beachtliche epidemiologische Bedeutung. Es besteht unter diesen Umständen die Möglichkeit, Trichinenfunde bei der Katze zur Ermittlung der Trichinose beim Menschen heranzuziehen.

Wichtig ist die Gegenüberstellung der Trichinose bei Tier und Mensch. Es steht außer Zweifel, daß Schwein und Fleischfresser einschließlich Wildfauna die ursprünglichen Stammwirte sind. Der Parasit hat sich seiner Umwelt angepaßt. Nur der Mensch muß als relativ neuer Wirt angesehen werden und fällt daher, starke Invasion vorausgesetzt (mehr als 50), der Trichine zum Opfer, bzw. erkrankt.

Das klinische Bild der Trichinose ist innerhalb der deutschen Ärzteschaft, abgesehen von einigen kleineren Epidemien, die besonders im letzten Krieg unter Soldaten, aber auch bei der Zivilbevölkerung, bedingt durch Schwarzschlachtungen, auftraten, aus eigener Erfahrung nur wenig bekannt.

Die Diagnostizierung der Trichinose stützt sich auf vier Symptome: auf das

1. fast immer die Krankheit einleitende Lidödem,
2. auf Fieber, verbunden mit Kopfschmerzen, Übelkeit, Appetitlösigkeit, Erbrechen, Durchfälle (Koliken),
3. Lähmungserscheinungen,
4. auf die im Blutbild eintretende, hochgradige Eosinophilie.

Dagegen sind über die Krankheitserscheinungen beim Tier unterschiedliche Meinungen vertreten. Man beobachtete bei Versuchstieren Krankheitssymptome wie Appetitlosigkeit, Zähneknirschen, kolikartige Schmerzen oder Lähmung der Hinterextremität. Allgemein zeigten sich beim Tier keine zuverlässigen Merkmale. Hauptsächlich beim Schwein zeigt die Trichinose in ihrem Krankheitsverlauf starke individuelle Schwankungen. Noch nicht einmal die für die Trichinose pathognomonische Eosinophilie ist immer festzustellen.

In diesem Zusammenhang möchte ich kurz die einzelnen Entwicklungsstadien der Trichine umreißen.

Das in der Muskulatur eingekapselte Larvenstadium I ist ansteckungsfähig und u.U. jahrzehntelang lebensfähig. Eine ektogene Entwicklung entfällt. Ein neuer Wirt ist zur Weiterentwicklung notwendig und infiziert sich durch Aufnahme rohen, trichinösen Muskelfleisches. Der saure Magensaft greift zuerst die Trichinenkapseln an, selbst verkalkte Kapseln werden schon bei geringer HCL-Konzentration aufgelöst. Die Larve I wird frei und entwickelt sich in der Regel im ersten Drittel des Dünndarms. In der Darmwand, die Schutz vor der Peristaltik bietet, erfolgt nach viermaliger Häutung am zweiten Tag die Geschlechtsreife. Zwölf Stunden später folgt die Kopulation der Darmtrichinen. Etwa 5 Tage danach setzen die Weibchen schubweise lebende Embryonen in den Chylusgefäßen der Darmzotten und der Submucosa ab, pro Weibchen ca. 1 500 - 2 500 Stück. Die Jungtrichinen werden passiv über den Ductus thoracicus in den Blutkreislauf und über Herz - Lunge - Herz mit dem arteriellen Blutstrom in alle Organe getragen. Zwischen dem 7. - 27. Tag (nach BORCHERT) können sie in der Blutbahn nachgewiesen werden. Ungefähr am 6. Tag nach der Infektion verlassen die Jungtrichinen innerhalb der für ihre Entwicklung günstigen quergestreiften Muskulatur die Kappilaren und dringen aktiv in die Muskelfasern ein. Es sind nur wenige Millimeter, die die Jungtrichine als sogenannte "Wandertrichine" aktiv zurücklegt, bis sie sich endgültig als "Muskeltrichine" festsetzt und einkapselt. Die Kapsel ist nach 5 - 6 Wochen ausgebildet und enthält im allgemeinen nur eine Trichine.

Bei der Behandlung der Trichinose sind therapeutisch zwei Wege zu gehen:

1. die frühzeitige Entfernung der Trichinen aus dem Darm mit Hilfe von Abführmitteln,

2. die Tötung der Trichinen nach dem Eindringen in den Organismus.

Es gibt wohl selten eine Krankheit, bei der so viele Medikamente mit geringer Aussicht auf Erfolg versucht wurden, wie die Trichinose. Diese Tatsache beweist, daß noch kein wirksames und gleichzeitig unschädliches Mittel gefunden wurde, der Trichinose Herr zu werden. Selbst die moderne klinische Behandlung fußt auf der Verwendung bekannter Abführmittel, die sich bis jetzt am besten bewährten.

Aus dem zweiten Weltkrieg ist ein Präparat bekannt, das selbst bei schwersten Fällen mit relativ gutem Erfolg Verwendung fand. In dem dreiwertigen Antimonpräparat Fuadin stand ein Antiparasitikum zur Verfügung, das antitoxisch war und durch allgemeine Leistungssteigerung die Heilung förderte.

Fuadin wird im retikulo-endothelialen System (RES) gespeichert und langsam, hauptsächlich durch die Nieren ausgeschieden. Nur bei Erkrankungen der Speicher- und Ausscheidungsorgane ist Vorsicht geboten.

Die Verabreichung des Fuadin muß möglichst frühzeitig geschehen, denn einmal eingetretene schwere Schädigungen lassen sich durch Antimonpräparate nicht mehr beseitigen.

Dosierung: Frühzeitig Serien von Injektionen i.m.; zunächst 1 x tgl. 1,5 ccm, 3-5 Tg.; Steigerung dieser Dosis, mit Pausen von 1-2 Tg., bis auf 5 ccm tgl.

Gesamtdosis in ccm als Körpergewicht in kg beträgt.

Diese Höchstdosierung ist durchschnittlich nicht erforderlich.

Von amerikanischer Seite wurden mit dem Piperazinabkömmling Hetrazan (Gonzalez u. Hewitt 1947) Versuche gegen die Trichinose angesetzt und an weißen Ratten getestet. Das Antiparasitikum Hetrazan ist ein 1-Diaethylcarbamyl - 4 - Methylpiperazin, nicht toxisch und hauptsächlich gegen Ascariden bei Mensch und Tier wirksam. Die Eigenschaften dieses Präparates wurden gegen die Trichinella spiralis im Tierversuch erprobt. Die Versuchsanordnung war folgende: (Anwendung des Hetrazan gegen die Darmtrichinen. Weiße Ratten im Gewicht von 150 g - 175 g wurden mit 1 000 - 1 300 lebenden Trichinen mittels Magenschlundsonde (M S S) infiziert).

Die Trichinen waren aus Rattenmuskeln gewonnen, die in einer Pepsin-Salzsäure-Lösung verdaut worden waren. 24 Stunden nach der Infektion begann die Behandlung mit Hetrazan je 200 mg pro kg Körpergewicht

mit Hilfe der MSS, 3 x tgl. über die Dauer von 5 - 10 Tg. 24 Stunden nach der letzten Behandlung wurden die Versuchstiere getötet, ebenso die infizierten, aber nicht behandelten Kontrolltiere. Die Därme wurden aus dem Tierkörper gelöst, aufgeschnitten, in 1 cm lange Stücke zerlegt und in physiologischer Salzlösung auf 37 $^{0}$ C erwärmt. Die ausgewaschenen Trichinen setzten sich an der Spitze eines in die Flüssigkeit getauchten Trichters ab und konnten durch Auszählen bestimmt werden.

Zur Errechnung der Muskeltrichinen wurden weiße Ratten in gleicher Weise infiziert und mit Hetrazan behandelt, wie oben beschrieben, nur unterschiedlich zum vorangegangenen Versuch erst 30 Tage nach der ersten Hetrazanbehandlung getötet, die Muskeln in derselben Art behandelt wie die Därme, die gewonnene Suspension in kleinen Portionen ausgezählt und so die Anzahl der Trichinen errechnet. Es sind leider nur die Ergebnisse von 6 Versuchstieren bekannt:

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | weiße Ratte, | 5 Tg., 3 x tgl. | 200 mg Hetrazan, | Anz. d. Darmtrichinen | | 91 |
| 1 | " | " Kontrolle | -- | " | " | 481 |
| 1 | " | " 5 Tg., 3 x tgl. | 200 mg Hetrazan, | 30 Tg. n. d. Infektion getötet Muskeltrichinen | | 320 |
| 1 | " | " " | | " | " | 112 |
| 1 | " | " Kontrolle | -- | " | " | 31 200 |
| 1 | " | " " | -- | " | " | 26 100 |

Es wäre erstrebenswert, mit dem für den Organismus unschädlichen Präparat weiterzuarbeiten, um therapeutisch günstigere Erfolge zu erzielen.

Ich bin auf die Technik der oben angeführten Versuche näher eingegangen, weil nachfolgend meine eigenen Versuchsanordnungen angeführt werden und Vergleichsmöglichkeiten von Interesse sein dürften.

An dieser Stelle möchte ich auf das in meinen Versuchen zur Anwendung kommende Präparat näher eingehen.

Der Phosphonsäureester NEGUVON (Bayer) hat sich in der Praxis als systemisch wirkendes Antiparasitikum, vor allem als Insektizid, Larvizid und Acarizid bewährt. Es zeigte beachtenswerte Merkmale, die an eine wirksame Bekämpfung der Trichinella spiralis denken lassen.

Zum besseren Verständnis meiner nachfolgenden Versuche soll einiges über die Pharmakologie des Präparates gesagt werden. Das Neguvon hat erst in jüngster Zeit durch die einsetzende Forschungsarbeit an Interesse gewonnen.

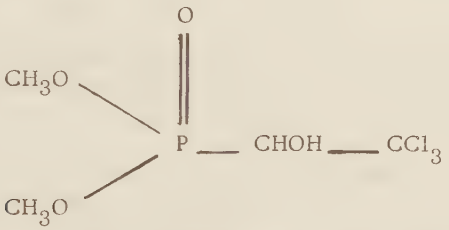
Eine von der Herstellungsfirma Bayer - Leverkusen veröffentlichte Arbeit:

"Neguvon, ein äußerlich und innerlich anwendbares Insektizid, Larvizid und Acarizid" (Bolle W. R.)

schien mir geeignet, die Wirkungsweise dieses Präparates zu demonstrieren.

Um der Genauigkeit dieser Veröffentlichung gerecht zu werden, wurden z. T. wortgetreu die Ausführungen des Verfassers wiedergegeben.

Neguvon ist der 0, 0 - Dymethyl - 2, 2, 2 - trichloroxyäthylphosphonsäureester mit der Strukturformel




ein weißes, kristallines Pulver, spezifisches Gewicht 1, 73, Schmelzpunkt bei 81 ° C, Siedepunkt bei 91 ° C.

Neguvon ist in Wasser und organischen Lösungsmitteln leicht löslich. Über die pharmakologischen Eigenschaften sowie über die Cholinesterasehemmung berichten DU BOIS und COTTER.

Es wird vermutet, daß beim Neguvon bestimmte Faktoren ein viel schnelleres Abklingen der Cholinesterase zur Folge haben, als dies bei anderen Insektiziden auf Basis der Phosphonsäureester der Fall ist. Neguvon wirkt noch in den Ausscheidungsprodukten insektizid.

Das Blut ist nach fast jeder Art der Applikation schnell insektizid. Durch das rasche Einsetzen der Cholinesterasehemmwirkung kommt es zum gelegentlichen Auftreten der für die cholinergisch wirkenden Präparate typischen Vergiftungserscheinungen. Dem Grad der Intoxikation entsprechen folgende klinische Erscheinungen:

Leichtes Muskelzittern, Speicheln, häufiger Harn- und Kotabsatz, Erbrechen, Taumeln, Parese der Extremitäten eventuell im Wechsel mit tonisch-klonischen Krämpfen, sowie Dyspnoe mit röchelnder Atmung.
Atropin und P A M (Pyridin - 2 - aldoxin - N - methyljodid) sind in diesem Stadium ein geeignetes Antidot.

Leider ist in einigen Fällen beim Neguvon die zur Abtötung der Parasiten notwendige Dosis gleich der Dosis tolerata maxima. Jedoch ist der Abstand zwischen der Dosis toxica minima und der Dosis letalis minima so groß, daß es auch bei gelegentlicher Überdosierung nicht zum Tode, sondern nur zu den oben erwähnten Vergiftungserscheinungen kommt.

Das Neguvon wird vom Organismus sehr schnell resorbiert und abgebaut.

Versuche mit radioaktiv gekennzeichnetem Neguvon ergaben, daß dieses innerhalb von 9 Std., zum größten Teil durch den Harn, ausgeschieden wird.

## C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

### 1. Material und Technik

Vom Institut wurden mir Versuchstiere und Infektionsmaterial zur Verfügung gestellt. Letzteres stammte aus der Schenkelmuskulatur 6 - 7 Monate alter weißer Ratten, die zum Teil schon 4 Monate vor der Tötung mit Trichinen infiziert worden waren.

Voraussetzung für eine einwandfreie Infektion waren gut aufgerollte und abgekapselte Trichinen aus frisch getöteten Tieren. Material von verendeten Tieren kam für die Infektion nicht in Betracht.

Die aus der Tiefe der Schenkelmuskulatur im Muskelfaserverlauf entnommenen Fleischproben wurden im Kompressorium gut gequetscht und bei Lupenvergrößerung wurden die Parasiten ausgezählt.

Die Auszählung ging wie folgt vor sich: Nach der Tötung in einem Chloroformäthergemisch wurden die Mäuse gewogen. Aus der Hinterschenkelmuskulatur wurden drei Muskelstücke ausgetrennt, auf 0,1 g abgewogen und im Kompressorium ausgezählt. Nach der Berechnung des durchschnittlichen Befalls dieser drei Muskelstücke war durch Multiplikation mit 10 die Anzahl der Trichinen pro Gramm gegeben. Vor allem dünn geschnittene Proben ließen nach dem Quetschen in ihnen befindliche Trichinen deutlich hervortreten und erleichterten ein gewissenhaftes Zählen.

Als Versuchstiere dienten weiße Mäuse, an die das so gewonnene trichinöse Material verfüttert wurde. Um ein Aufnehmen der artfremden Kost zu erreichen, bekamen die Tiere 24 Stunden vor der Infektion kein Futter. Tiere, die das Infektionsmaterial nur widerstrebend oder gar nicht aufnahmen, mußten mit der Pinzette gefüttert werden. Meistens erreichte man aber mit einer Geschmacksaufbesserung durch Beimischung von Keks einen wirkungsvolleren und weniger strapaziösen Erfolg.

Die infizierten Mäuse kamen in beschriftete Glasbehälter, um eine Verwechslung auszuschließen. Ihre Kost wurde abwechslungs- und vitaminreich gehalten. Hafer, Preßfutter, Brot und Salat waren die hauptsächlichen Futtermittel. Dem Trinkwasser wurden Vitamine zugesetzt.

Nach ca. 5 Wochen wurden die Versuchstiere getötet, die Schenkelmuskulatur, wie oben erwähnt, ausgezählt, und die durchschnittliche Trichinenzahl pro 1 g (aus 3 c 0,1 g) Muskulatur berechnet.

Bei noch so sorgfältigem Auszählen ist bei hohem Trichinengehalt eine gewisse Fehlerzahl nicht zu vermeiden. Praktisch fällt aber dieser Faktor wenig ins Gewicht, weil er bei den Versuchs- wie Kontrolltieren zu finden ist und allein nur der durchschnittliche Trichinengehalt beider Gruppen entscheidend ist.

Für die vorgesehenen Versuche eigenen sich am besten Mäuse mit einem Gewicht um 25 g. Tiere unter 20 g sind den Belastungen, denen der Organismus nicht nur durch die Trichineninvasion, sondern auch durch die Neguvonbehandlung ausgesetzt ist, nicht gewachsen. Im Interesse des Endresultates ist es anzustreben, Mäuse ein und derselben Gewichtsklasse innerhalb einer Versuchsanordnung zu verwenden.

Von Wichtigkeit ist, die für Großtiere pro kg Körpergewicht bekannte Dosierung in Mäuseeinheiten umzurechnen und im Tierversuch zu erproben. LAMINA vom hiesigen Institut hat diese Aufgabe durchgeführt, eine durchschnittliche Dosierungshöhe von 4 mg Neguvon in 0,4 ccm $H_2O$ errechnet und an Mäusen demonstriert. Die angeführte Dosis war in allen Applikationsarten, per os, intravenös, subcutan und intraabdominal, gut verträglich und vor allem, wie die nachfolgenden Versuche beweisen werden, ausreichend, den Parasiten mit Erfolg zu schädigen oder zu vernichten.

## 2. Applikationsmethoden

Die einfachste Behandlungsweise ist die perorale Verabreichung. Die vorgesehene Neguvonverdünnung wird mit Keks gemischt den Mäusen verfüttert. Fehlerquellen, mit denen bei jeder Applikationsform zu rechnen ist, können nicht immer vermieden werden. Sie sind von verschiedenen Faktoren abhängig.

Unsachgemäßes Spritzen mit kleinen Dosen bei sehr unruhigen, schon mehrmals behandelten Mäusen, kann leicht zum Verlust von Neguvonflüssigkeit führen. Es handelt sich aber um eine Fehlerquelle, die nicht allzusehr ins Gewicht fallen dürfte. Schwieriger ist die sachgemäße Ausführung der Injektion, wobei ich besonders an die intravenöse Applikationsart denke.

Die Mäuse kommen in eine starke Pappröhre, die der Körperlänge des Tieres bis zum Schwanzansatz entspricht und ungefähr den Durchmesser des Tierkörpers aufweist. Vorne ist der Einschlupf mit einer Plastikscheibe verschlossen, die durch eine nicht zu große Öffnung dem Tier genügend Luft zuführt. Das Ende der Röhre wird mit einer widerstandsfähigen Pappscheibe

abgedichtet, die in der Mitte ein Loch aufweist, das etwa dem Durchmesser der ersten Schwanzwirbel entspricht und durch das der Schwanz hindurchgezogen wird. An dem so fixierten Tier kann nun die Injektion in eine der Schwanzvenen erfolgen.

Auch bei der intraabdominalen Applikationsmethode ist es für den Neuling angebracht, sich von einer Hilfskraft die Mäuse halten zu lassen. Die Tiere werden mit einer Hand am Schwanzansatz gefaßt, die andere Hand bildet eine Hautfalte zwischen den Ohren und so fixiert werden die Mäuse auf den Rücken gedreht. Es bleibt den Tieren wenig Möglichkeit, störende Bewegungen mit den Beinen auszuführen. Mit einer feinen Kanüle wird knapp vor dem Schambein, seitlich der Mittellinie, fast senkrecht die Bauchdecke durchstoßen. Man muß darauf achten, daß nicht zu nahe der Mittellinie eingestochen wird, um die gefüllte Harnblase nicht zu gefährden. Wird dagegen die Kanüle zu flach in der Richtung des Brustkorbes angesetzt, besteht Gefahr für die Leber, und sticht man nicht tief genug, erhält man nur eine subcutane Infiltration.

Geringere Schwierigkeiten bietet die subcutane Applikation. Die Mäuse werden auf die Gitterdeckel ihrer Gläser gesetzt, mit kleinem Finger und Ringfinger der Schwanz dicht am Körper festgehalten, mit Daumen und Zeigefinger der gleichen Hand eine Hautfalte über der Wirbelsäule gebildet und leicht angehoben, unter den Fingern die Haut waagrecht durchstochen und injiziert. Da Mäuse ein loses Fell haben, verteilt sich die Flüssigkeitsmenge gut. Es entstehen nur geringfügige Auftreibungen, der Menge der gespritzten Flüssigkeit entsprechend.

### 3. Dauer der Beobachtung bei Versuchs- sowie Kontrolltieren

Da in meinen Versuchen in der Hauptsache die Wirkungsweise des Neguvon auf "Darm- und Wandertrichinen" untersucht wurde, mußte die Beobachtungszeit dem Entwicklungszyklus des Parasiten entsprechend angepaßt werden.

Die Entwicklungsstadien der Trichinella spiralis wurden eingangs schon erwähnt.

Daraus ist zu ersehen, daß die Trichinen nach 5 - 6 Wochen eingekapselt sind, eine Zeit, die bei der Beobachtung der Versuchstiere von Bedeutung ist.

Es ist wichtig, gut aufgerollte und eingekapselte Muskeltrichinen bei den Kontrolltieren vorzufinden. Damit ist ein sicheres Vergleichsmoment gegenüber den behandelten Versuchstieren gegeben. Aus diesem Grund wurde als kürzeste Frist die Beobachtungszeit der einzelnen Versuchsanordnungen vom Tage der Infektion bis zum Tötungstermin mit 5 Wochen bemessen.

## 4. Nachprüfung der Ergebnisse

Das Auszählen der Muskeltrichinen bei Abbruch der Versuchsreihen erfolgt in gleicher Weise wie bei dem Infektionsmaterial. Die Kontrollen werden getötet und die Anzahl der Muskeltrichinen pro 1 g Muskulatur ausgezählt. Bei den mit Neguvon behandelten Versuchstieren muß besonderes Augenmerk auf die Zahl der zu diesem Zeitpunkt noch nicht eingekapselten, pathologisch veränderten, nicht aufgerollten, in Auflösung begriffenen oder verkalkten Trichinen gelegt werden. Die Wirkung des Neguvon veranschaulicht dabei die prozentuale Ermittlung gegenüber der Zahl der physiologischen, d. h. nicht geschädigten Muskeltrichinen der Kontrollen.

Man kann in keinem Fall, bei noch so objektiver Beobachtung, von hundertprozentig sicheren Endresultaten sprechen.

## D. ERGEBNISSE DER VORVERSUCHE

(Ein Teil meiner Vorversuche lag bereits im Institut für Zoonosenforschung vor)

Dem Hinweis von SCHOOP und LAMINA verdanken wir es, im Neguvon ein erfolgversprechendes Therapeutikum gegen die Trichinose gefunden zu haben. Die durchgeführten Vor- und Zwischenversuche, bei denen mit Hilfe von 4 Applikationsarten (p.o., i.v., i.a., s.c.) bei zahlreichen Mäusen ein guter Erfolg gegen "Darmtrichinen" festgestellt wurde, haben den Grundstein für Tierversuche in größerem Rahmen gesetzt und sind ausschlaggebend für die nachfolgenden Versuchsreihen. Dabei handelt es sich um die Ermittlung der Variationsbreite der aus 1 kg Körpergewicht beim Rind errechneten Dosierungshöhe, die Neguvonverdünnung, die wirkungsvollste Applikationsmethode, verbunden mit der am günstigsten einsetzenden Behandlung und deren Dauer gegenüber den Entwicklungsstadien der Trichine. Alle diese beachtungswerten Momente klären die im kleinen ausgeführten Versuchsanordnungen mit hinreichender Deutlichkeit.

Als ausreichend ergab sich die Infektion mit 100 Trichinen pro Maus. Ebenso die als Mittel sich aus maximaler und minimaler versuchter Dosierung ergebende Dosierungshöhe von 4 mg Neguvon in einer Verdünnung von 0,4 ccm $H_2O$ oder phys. NaCl bei guter Verträglichkeit und Wirksamkeit. Gleichfalls zeigten die Versuche, daß Mäuse mit einem Gewicht um 25 g als günstigere Versuchsobjekte zu werten sind, weil sie, gute Konstitution und Kondition vorausgesetzt, den Belastungen, denen der Organismus ausgesetzt wird, mehr Widerstandskraft entgegensetzen können.

## E. HAUPTVERSUCHE

In dem mir übertragenen Arbeitsgebiet soll hauptsächlich der Einfluß des Neguvon auf "Darm"- und "Wandertrichinen" experimentell erprobt werden. Durch die Spezialisierung werden aber in keinem Fall die anderen Entwicklungsstadien der Trichine außer Acht gelassen, vielmehr laufen diese so ineinander über, daß keines unberücksichtigt bleiben kann. Um die Wirkungsbreite des Neguvon und seine günstigste Angriffsfläche bestimmen zu können, müssen die Behandlungsversuche systematisch aufgebaut werden. Wir müssen uns der Tatsache bewußt sein, daß in den zur Behandlung kommenden Trichinosefällen das Entwicklungsstadium der Trichinella spiralis fast nie diagnostiziert wird. Diesem ausschlaggebenden Faktor können wir in den Tierversuchen gerecht werden und mit seiner Hilfe den Wirkungsbereich des Neguvon gegenüber den Entwicklungsstadien der Trichine beurteilen.

### I. Versuchsanordnung (Hauptversuch I)

5-malige subcutane Behandlung mit je 4 mg Neguvon
1.-5. Tag, 2.-6. Tag, 3.-7. Tag nach der Infektion

In den jetzt zu beschreibenden Tierexperimenten wurde des Neguvon sowohl subcutan wie intraabdominal appliziert. Die eben erwähnte Reihenfolge möchte ich auch bei der Besprechung meiner Versuchsanordnungen beibehalten. Ich greife als erstes die subcutan behandelten Tiere heraus; es sind von den sechs durchgeführten Versuchsreihen nur zwei, die zeitlich nicht aufeinander folgen, deren eine aber von besonderem Interesse ist.

Der erste subcutane Tierversuch umfaßte 40 Mäuse, die am 3.11.59 mit je 100 Trichinen pro Tier infiziert wurden. 10 davon wurden als Kontrollen geführt, die restlichen 30 Tiere in 3 Versuchsgruppen zu je 10 Tieren unterteilt und einer Neuguvonbehandlung unterzogen. Die Mäuse der ersten Gruppe kamen 24 Std., die der Gruppe II ab 2. Tag und die der Gruppe III ab 3. Tag nach der Infektion zum erstenmal zur Behandlung. Die Behandlungsdauer aller Versuchsgruppen erstreckte sich über 5 Tage. Während dieser Zeit bekamen die Mäuse pro Tier und Tag 4 mg Neguvon, gelöst

in 0,4 ccm $H_2O$ subcutan injiziert. Die Neguvonbehandlung fällt bei dieser Versuchsanordnung in einen wichtigen Entwicklungsabschnitt der Trichine.

Bei Gruppe I in die Häutungs- also in die Wachstumsphase der Darmtrichine, Kopulation, Geburt der Larve I und Ausschwemmung derselben über Lymph- und arteriellen Blutkreislauf.

Bei Gruppe II bzw. III in die Geburt lebender Embryonen und Einschwemmen der Jungtrichinen über Lymph- und Blutstrom in alle Organe bis in die äußersten Muskelpartien des Körpers.

Nach abgeschlossener Behandlung bleiben die Versuchstiere einschließlich der Kontrollen bis zur abgelaufenen 5. Woche am Leben. Nach Ablauf dieser Zeit werden die Tiere in gleichbleibender Reihenfolge für alle Versuchsanordnungen getötet.

1. Kontrollen: Am 8.12.59 wurden die 10 nicht behandelten Tiere mit einem durchschnittlichen Gewicht von 30 g getötet, die vorhandenen Trichinen in der Schenkelmuskulatur, in gleicher Art wie bei der Infektion, ausgezählt und der Durchschnitt an Muskeltrichinen pro 1 g Muskulatur der 10 Mäuse errechnet (1 814,0). Der so gefundene Wert ist als Vergleichsmoment den mit Neguvon behandelten Versuchsgruppen gegenüber von Bedeutung. Die dort prozentual bestimmten Trichinenfunde, denen der Kontrollen gegenübergestellt, veranschaulichen die Wirkung des Neguvon.

2. Versuchsgruppe I: 10 Mäuse mit einem Durchschnittsgewicht von 31 g, getötet am 9.12.59, mit einem durchschnittlichen Trichinenbefall pro 1 g Muskulatur von 2,0.

3. Versuchsgruppe II: 10 Mäuse mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 29 g, getötet am 10.12.59, mit einem durchschnittlichen Trichinenbefall pro 1 g Muskulatur von 46,3.

4. Versuchsgruppe III: 10 Mäuse mit durchschnittlich 29 g Körpergewicht, getötet am 11.12.59, mit einem durchschnittlichen Trichinenbefall pro 1 g Muskulatur von 42,7.

Dieses Schema wird für die Besprechung der folgenden Versuche beibehalten.

Tabelle I

| Versuchs-gruppe | Infektion 100 Trichinen pro Maus | Dosis | Behandlung am | | Gesamtdurchschnitt Trichinen in 1 g Muskulatur |
|---|---|---|---|---|---|
| I<br>10 Mäuse | 3. 11. 59 | 5 x je 4 mg<br>Neguvon<br>in 0,4 ccm<br>$H_2O$ | 1. Tag<br>2. Tag<br>3. Tag<br>4. Tag<br>5. Tag<br>nach d. Infekt. | get. 37 Tg. n. d. Infekt. | 2,0<br>Prozentsatz gegenüber<br>Kontrollen 0,1 %<br>von den gefundenen Trichinen zeigten<br>100 % eine Schädigung<br>8 Mäuse negativ |
| II<br>10 Mäuse | 3. 11. 59 | 5 x je 4 mg<br>Neguvon<br>in 0,4 ccm<br>$H_2O$ | 2. Tag<br>3. Tag<br>4. Tag<br>5. Tag<br>6. Tag<br>nach d. Infekt. | get. 38 Tg. n. d. Infekt. | 46;3<br>Prozentsatz gegenüber<br>Kontrollen 2,5 %<br>Von den gefundenen Trichinen zeigten<br>100 % eine Schädigung<br>6 Mäuse negativ |
| III<br>10 Mäuse | 3. 11. 59 | 5 x je 4 mg<br>Neguvon<br>in 0,4 ccm<br>$H_2O$ | 3. Tag<br>4. Tag<br>5. Tag<br>6. Tag<br>7. Tag<br>nach d. Infekt. | get. 39 Tg. n. d. Infekt. | 42,7<br>Prozentsatz gegenüber<br>Kontrollen 2,3 %<br>Von den gefundenen Trichinen zeigten<br>95 % eine Schädigung<br>2 Mäuse negativ<br>1 Maus vorzeitig verendet |
| IV<br>10 Mäuse<br>Kontrollen | 3. 11. 59 | getötet 36 Tage nach der Infektion | | | 1 814,0 |

I. Versuchsanordnung: 5-malige subcutane Behandlung mit je 4 mg Neguvon 1.-5. Tag, 2.-6. Tag, - 3.-7. Tag nach der Infektion.

(Anmerkung: Die Protokolle über die Einzelzählungen bei den Versuchstieren liegen im Institut für Zoonosenforschung vor. Für alle Tabellen dieser Arbeit sind die jeweiligen errechneten Durchschnittswerte der Versuchsgruppen angegeben.)

Die Tabelle I demonstriert die vorangegangene ausführliche Erklärung des Tierversuches. In der Rubrik "Gesamtdurchschnitt der Trichinen in 1 g Muskulatur" ist auch der Prozentsatz der gefundenen Trichinen gegenüber den Kontrollen und der Prozentsatz der davon beobachteten geschädigten Trichinen aufgeführt. Das Tierexperiment zeigt eine eindeutige Wirkung des Neguvon, in diesem Fall gegen Darmtrichinen.

Weiter veranschaulicht der Versuch, daß eine frühzeitige, d.h. spätestens 24 Stunden nach der Infektion einsetzende Behandlung mit Neguvon, eine totale Vernichtung der Trichinen gewährleistet.

-

## II. Versuchsanordnung (Hauptversuch II)

5-malige subcutane Behandlung mit je 4 mg Neguvon
ab 5.-9. Tag, 6.-10. Tag, 7.-11. Tag, 8.-12. Tag nach der Infektion

Diese Versuchsanordnung umfaßt 50 Mäuse, die alle am 29.12.59 mit je 100 Trichinen infiziert wurden. Die subcutane Neguvonbehandlung beginnt bei den einzelnen Gruppen ab 5., 6., 7. bzw. 8. Tag nach der Infektion bei gleicher Dosierung und Behandlungsdauer wie bei dem vorangegangenen Versuch.

Schon zwei bis drei Tage nach der Infektion zeigte sich bei einigen Mäusen struppiges Haarkleid, Apathie und Durchfälle. Diese vereinzelt auftretenden Fälle häuften sich nach einsetzender Neguvonbehandlung. Einzelne Tiere mußten daher wegen ihres zunehmenden schlechten Allgemeinbefindens abgesetzt werden, um für die Versuchsgruppe erhalten zu bleiben. Die Sektion eines verendeten Kontrolltieres ergab bei starker Abmagerung keine auffälligen pathologischen Organveränderungen. Es konnte lediglich eine geringgradige Entzündung im Anfangsteil des Dünndarms festgestellt werden. Der Darmausstrich ergab einen starken Bandwurmbefall (Rodentolepis nana).

Unter diesen Umständen schien der Versuch hinfällig geworden zu sein. Mit sicheren Endergebnissen konnte nicht mehr gerechnet werden. Zum Anderen interessierte es aber, die Wirksamkeit des Neguvon auch gegen diesen Endoparasiten zu erproben. Das Ergebnis fiel positiv aus. Bei Mäusen, die nach einer Behandlungsdauer von nur zwei Tagen zur Sektion kamen, ergab der Darmansstrich pathologisch veränderte Bandwürmer, die für eine Weiterentwicklung des Parasiten nicht mehr in Frage kamen.

Tabelle II

| Versuchs-gruppe | Infektion | Dosis | Behandlung am | | Gesamtdurchschnitt Trichinen in 1 g Muskulatur | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|
| I<br>10 Mäuse | 29. 12. 59<br>100<br>Trichinen<br>pro Maus | 5 x 4 mg<br>Neguvon<br>in 0,4 ccm<br>Na Cl | 5. Tag<br>6. Tag<br>7. Tag<br>8. Tag<br>9. Tag<br>n. d. Infektion | getötet<br>37 Tage<br>n. d. Infektion | 273,6<br>Prozentsatz gegenüber Kontrollen 14,5 %<br>Prozentsatz der gefund. geschäd. Trichinen 75,5 % | starker Einbruch von Rodentolepis nana<br>1 Maus verendet |
| II<br>10 Mäuse | 29. 12. 59<br>100<br>Trichinen<br>pro Maus | 5 x 4 mg<br>Neguvon<br>in 0,4 ccm<br>Na Cl | 6. Tag<br>7. Tag<br>8. Tag<br>9. Tag<br>10. Tag<br>n. d. Infektion | getötet<br>38 Tage<br>n. d. Infektion | 396,9<br>Prozentsatz gegenüber Kontrollen 18,9 %<br>Prozentsatz d. gefund. geschäd. Trichinen 60 % | starker Einbruch von Rodentolepis nana |
| III<br>10 Mäuse | 29. 12. 59<br>100<br>Trichinen<br>pro Maus | 5 x 4 mg<br>Neguvon<br>in 0,4 ccm<br>Na Cl | 7. Tag<br>8. Tag<br>9. Tag<br>10. Tag<br>11. Tag<br>n. d. Infektion | getötet<br>39 Tage<br>n. d. Infektion | 467,7<br>Prozentsatz gegenüber Kontrollen 24,8 %<br>Prozentsatz der gefund. geschäd. Trichinen 38,6 % | starker Einbruch von Rodentolepis nana<br>4 Mäuse verendet |
| IV<br>10 Mäuse | 29. 12. 59<br>100<br>Trichinen<br>pro Maus | 5 x 4 mg<br>Neguvon<br>in 0,4 ccm<br>Na Cl | 8. Tag<br>9. Tag<br>10. Tag<br>11. Tag<br>12. Tag<br>n. d. Infektion | getötet<br>40 Tage<br>n. d. Infektion | 681,8<br>Prozentsatz gegenüber Kontrollen 36,1 %<br>Prozentsatz der gefund. geschäd. Trichinen 36,6 % | starker Einbruch von Rodentolepis nana<br>1 Maus verendet |
| V<br>10 Mäuse<br>Kontrollen | 29. 12. 59<br>100<br>Trichinen<br>pro Maus | | | getötet<br>36 Tage<br>n. d. Infektion | 1 885,1 | starker Einbruch von Rodentolepis nana<br>3 Mäuse verendet |

II. Versuchsanordnung: 5-malige subcutane Behandlung mit je 4 mg Neguvon
ab 5.-9. Tag, 6.-10. Tag, 7.-11. Tag, 8.-12. Tag nach der Infektion

Auch konnte nach mehreren Kotuntersuchungen weder Proglottiden noch Eier gefunden werden. Wenn auch die Endresultate nicht den gesetzten Hoffnungen entsprachen, dies ist verständlich durch die zusätzliche Belastung des Organismus mit Bandwurmbefall, so hat dieser Versuch doch die wichtige Erkenntnis erbracht, im Neguvon evt. auch ein wirksames Antiparasitikum gegen Cestoden vorliegen zu haben.

## III. Versuchsanordnung (Hauptversuch III)

5-malige intraabdominale Behandlung mit je 4 mg Neguvon einschl. 1.-6. Tag, ab 1.-5. Tag und 2.-7. Tag nach der Infektion

Der nachfolgende Hauptversuch weist nur geringe Abweichungen gegenüber dem subcutaner Applikationsmethode durchgeführten Hauptversuch I auf. Ausschlaggebend ist das Einsetzen der Neguvonbehandlung ab Infektionstag, sowie ab 1. bzw. 2. Tag nach der Infektion, bei gleicher Dosis und Behandlungsdauer.

Die Infektion erfolgte wiederum mit je 100 Trichinen bei 40 Mäusen am 20.10.59.

Die Kontrollen, also 10 Mäuse, wurden 36 Tage nach der Infektion mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 30 g getötet. Der durchschnittliche Trichinenbefall pro 1 g Muskulatur betrug 1 216,8.

Die Versuchsgruppe I mit 10 Mäusen wurde 40 Tage nach der Infektion mit einem Durchschnittsgewicht von 27 g getötet. Negativ, d.h. Muskulatur ohne Trichinenbefall.

Die Versuchsgruppe II mit 10 Mäusen wurde 35 Tage nach der Infektion mit einem Körpergewicht von durchschnittlich 32 g getötet. Der durchschnittliche Trichinenbefall pro 1 g Muskulatur betrug 12,3.

Die Versuchsgruppe III mit 10 Mäusen wurde 36 Tage nach der Infektion mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 29 g getötet. Der durchschnittliche Trichinenbefall pro 1 g Muskulatur betrug 105,6.

Das sofortige Einsetzen der Neguvonbehandlung trifft auch hier in vollem Umfang den Entwicklungszyklus der Darmtrichine und zeigt eine noch deutlichere Wirksamkeit als im subcutanen Parallelversuch I, wie aus Tabelle III leicht zu erkennen ist.

Tabelle III

| Versuchs-gruppe | Infektion | Dosis | Behandlung am | Abbruch d. Vers. | Gesamtdurchschnitt Trichinen in 1 g Muskulatur |
|---|---|---|---|---|---|
| I<br>10 Mäuse | 100 Tri-chinen pro Maus | 5 x 4 mg<br>1 x 3 mg<br>Neguvon<br>in 0,4 ccm<br>Na Cl | Tag d. Infektion und<br>1., 2., 3., 4., u. 5.<br>Tag nach der Infekt. | getötet<br>40 Tage<br>nach der<br>Infektion | alle Mäuse<br>negativ |
| II<br>10 Mäuse | 100<br>Trichinen<br>pro Maus | 5 x 4 mg<br>Neguvon<br>in 0,4 ccm<br>$H_2O$ | 1. Tag<br>2. Tag<br>3. Tag<br>4. Tag<br>5. Tag<br>n. d. Infektion | getötet<br>35 Tage<br>nach der<br>Infektion | 12,3<br>Prozentsatz gegen-über Kontrollen 1,0 %<br>Prozentsatz der gefundenen geschäd. Trichinen 100 %<br>5 Mäuse negativ |
| III<br>10 Mäuse | 100<br>Trichinen<br>pro Maus | 5 x 4 mg<br>Neguvon<br>in 0,4 ccm<br>$H_2O$ | 2. Tag<br>3. Tag<br>4. Tag<br>5. Tag<br>7. Tag<br>n. d. Infektion | getötet<br>36 Tage<br>nach der<br>Infektion | 105,6<br>Prozentsatz gegen-über Kontrollen 8,6 %<br>Prozentsatz der gefundenen geschäd. Trichinen 96 %<br>1 Maus negativ |
| IV<br>10 Mäuse<br>Kontrollen | 100<br>Trichinen<br>pro Maus | nicht behandelt | | getötet<br>36 Tage<br>nach der<br>Infektion | 1 216,8 |

III. Versuchsanordnung: 5-malige intraabdominale Behandlung mit je 4 mg Neguvon einschl. 1.-6. Tag, ab 1.-5. Tag und 2.-7. Tag nach der Infektion

## IV. Versuchsanordnung (Hauptversuch IV)

5-malige intraabdominale Behandlung mit je 4 mg Neguvon
ab 5.-10. Tag, 6.-11. Tag und 7.-12. Tag nach der Infektion

Wie in den bereits beschriebenen Versuchsanordnungen bleiben auch in diesem Fall die Dosis der Neguvonverabreichung und die Behandlungsdauer gleich. Die Neguvoninjektion setzt hier wie im subcutan durchgeführten Parallelversuch II ab 5., 6. bzw. 7. Tag nach der Infektion ein und trifft die in den Blutstrom eingeströmten Jungtrichinen. Vergleichsmöglichkeiten sind in diesen beiden Versuchsanordnungen nicht gegeben, weil durch den Bandwurmeinbruch die Endergebnisse des Hauptversuches II stark im negativen Sinn beeinflußt wurden.

Der zur Diskussion stehende Versuch umfaßt 42 Mäuse, die am 9.12.59 mit je 100 Trichinen infiziert wurden.

Die Kontrollen mit 12 Mäusen wurden am 12.1.60 mit einem Durchschnittsgewicht von 30 g getötet. Der durchschnittliche Trichinenbefall in 1 g Muskulatur betrug 1837.

Die Versuchsgruppe I mit 10 Mäusen wurde am 13.1.60 mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 24 g getötet. Der durchschnittliche Trichinenbefall in 1 g Muskulatur betrug 49,2.

Die Versuchsgruppe II mit 10 Mäusen wurde am 14.1.60 mit einem Körpergewicht von durchschnittlich 28 g getötet. Die Anzahl der gefundenen Trichinen in 1 g Muskulatur betrug 86,8.

Die Versuchsgruppe III mit 10 Mäusen wurde am 15.1.60 mit einem Durchschnittsgewicht von 29 g getötet. Der durchschnittliche Befall in 1 g Muskulatur betrug 263,2 Trichinen.

Die nachfolgende Tabelle IV zeigt in aller Deutlichkeit die absinkende Wirksamkeit des Neguvon, sofern dieses später als 24 Stunden nach der Infektion zur Verwendung kommt.

Die beiden letzten Versuche erfolgten einheitlich mit der intraabdominalen Applikationsmethode. Die Therapie richtet sich hier hauptsächlich gegen "Wandertrichinen" (mikrierende Trichinen), die sich also auf dem Weg zur Einwanderung in die Muskulatur befinden.

## V. Versuchsanordnung (Hauptversuch V)

5-malige intraabdominale Behandlung mit je 4 mg Neguvon
ab 9.-14. Tag., 10.-15. Tag und 12.-16. Tag nach der Infektion

Die V. Versuchsanordnung gliedert sich in gleicher Weise auf wie die vorher besprochenen. Sie umfaßt vier Versuchsgruppen mit zusammen 40 Mäusen. Diese wurden am 2.2.60 mit je 100 Trichinen infiziert und einer gleichen Behandlungsdauer sowie derselben Dosierungshöhe wie in den oben erwähnten Versuchsanordnungen unterworfen. Die Neguvonverabreichung begann am 9.- 10. bzw. 12. Tag nach der Infektion.

Die Tötung der Kontrollen erfolgte am 39. Tag nach der Infektion. Der Gesamtdurchschnitt der Trichinen in 1 g Muskulatur betrug 1 749,0.

Die Tötung der Versuchsgruppe I erfolgte am 41. Tag nach der Infektion und wies einen Gesamtdurchschnitt an Trichinen in 1 g Muskulatur von 596,0 auf.

Die Tötung der Versuchsgruppe II erfolgte am 43. Tag nach der Infektion und zeigte einen Gesamtdurchschnitt an Trichinen in 1 g Muskulatur von 702,3.

Die Tötung der Versuchsgruppe III erfolgte am 44. Tag nach der Infektion und wies eine durchschnittliche Trichinenzahl in 1 g Muskulatur von 294,2 auf.

Die Tabelle V zeigt Ergebnisse, denen man entnehmen kann, daß eine Vernichtung der Trichinen von 60 % - 85 % gegenüber den Kontrollen erreicht wurde. Es ist also ein Resultat, das dem der 1. und 2. Versuchsanordnung mit 100 % - 95 % bzw. 100 % - 96 % Schädigung der Trichinen weit nachsteht. Allerdings sind dabei die geschädigten Parasiten, deren Anteil nicht unbedeutend ist, noch nicht mit einbezogen. Der angegebene Prozentsatz der vernichteten Trichinen liegt also in Wirklichkeit günstiger.

Tabelle V

| Versuchs-gruppe | Infektion | Dosis | Behandlung am | Abbruch d. Versuches | Gesamtdurchschnitt Trichinen in 1 g Muskulatur |
|---|---|---|---|---|---|
| I<br>10 Mäuse | 100<br>Trichinen<br>pro Maus | 5 x 4 mg<br>Neguvon<br>in 0,4 ccm<br>Na Cl | 9. Tag<br>10. Tag<br>12. Tag<br>13. Tag<br>14. Tag<br>n. d. Infektion | getötet<br>41 Tage<br>nach der<br>Infektion | 596<br>Prozentsatz gegenüber Kontrollen 34,6 %<br>Prozentsatz der gefundenen geschädigten Trichinen 50,9 % |
| II<br>11 Mäuse | 100<br>Trichinen<br>pro Maus | 5 x 4 mg<br>Neguvon<br>in 0,4 ccm<br>Na Cl | 10. Tag<br>12. Tag<br>13. Tag<br>14. Tag<br>15. Tag<br>n. d. Infektion | getötet<br>43 Tage<br>nach der<br>Infektion | 702,3<br>Prozentsatz gegenüber Kontrollen 40,1 %<br>Prozentsatz der gefundenen geschädigten Trichinen 56,5 % |
| III<br>9 Mäuse | 100<br>Trichinen<br>pro Maus | 5 x 4 mg<br>Neguvon<br>in 0,4 ccm<br>Na Cl | 12. Tag<br>13. Tag<br>14. Tag<br>15. Tag<br>16. Tag<br>n. d. Infektion | getötet<br>44 Tage<br>nach der<br>Infektion | 294,2<br>Prozentsatz gegenüber Kontrollen 16,7 %<br>Prozentsatz der gefundenen geschädigten Trichinen 74,5 % |
| IV<br>10 Mäuse<br>Kontrollen | 100<br>Trichinen<br>pro Maus | nicht behandelt | | getötet<br>39 Tage<br>nach der<br>Infektion | 1 749,0 |

V. Versuchsanordnung: 5-malige intraabdominale Behandlung mit je 4 mg Neguvon ab 9.-14., 10.-15. und 12.-16. Tag nach der Infektion

## VI. Versuchsanordnung (Hauptversuch VI)

14 x je 4 mg und zweimal 12x3 mg Neguvon ab 13. - 28. Tag,
19.-31. Tag und 26.-38. Tag nach der Infektion
- Intraabdominale Behandlung -

Die oben beschriebenen Versuchsreihen blieben sich in Dosis und Behandlungsdauer gleich. Der Versuch VI zeigt hierin ein abweichendes Bild. In ihm wurde die Neguvonbehandlung gegen "Wander"- wie abgekapselte Trichinen über eine längere Zeitspanne angesetzt. Bei der jeweils über 14. bzw. 12 Tage sich erstreckende Neguvonverabreichung wurden lediglich die in diesen Zeitraum fallenden Sonntage von der Behandlung ausgeschlossen. Auch die Dosis wurde wegen der langen Behandlungsdauer auf 3 mg Neguvon (gelöst in 0,3 ccm phys. NaCl) herabgesetzt.

Die 40 zur Verfügung stehenden Mäuse wurden am 17.2.60 mit je 100 Trichinen infiziert und kamen ab 13. - 28. Tag, 19.-31. Tag und 26.-38. Tag nach der Infektion zur Behandlung. Getötet wurden die Tiere in bekannter Reihenfolge.

1. Kontrollen: 10 Mäuse getötet 39 Tage nach der Infektion mit einem Gesamtdurchschnitt Trichinen in 1 g Muskulatur vo von 1 627,0.

2. Versuchsgr.I: 10 Mäuse getötet 46 Tage nach der Infektion mit einem durchschnittlichen Trichinengehalt in 1 g Muskulatur von 165,6.

3. Versuchsgr. II: 10 Mäuse getötet 44 Tage nach der Infektion mit einer durchschnittlichen Trichinenzahl in 1 g Muskulatur von 266,7.

4. Versuchsgr.III: 10 Mäuse getötet 50 Tage nach der Infektion mit einem Gesamtdurchschnitt Trichinen in 1 g Muskulatur von 109,2.

Der errechnete Prozentsatz vernichteter Trichinen gegenüber den Kontrollen beträgt 80 - 90 %, wobei herausgestellt werden muß, daß die Schädigung der noch vorgefundenen Parasiten in den einzelnen Gruppen stark schwankt und zwischen 55 % - 90 % zu liegen kommt. Man hätte hier wahrscheinlich mit noch besseren Ergebnissen zu rechnen, sofern die Tötung zu einem späteren Zeitpunkt angesetzt worden wäre.

Tabelle VI

| Versuchs-gruppe | Infektion | Dosis | Behandlung am | Abbruch d. Versuches | Gesamtdurchschnitt Trichinen in 1 g Muskulatur |
|---|---|---|---|---|---|
| I<br>10 Mäuse | 100<br>Trichinen<br>pro Maus | 14 x je 3 mg<br>Neguvon<br>in 0,3 ccm<br>Na Cl | 13.-17. Tag<br>19.-24. Tag<br>26.-28. Tag<br>n. d. Infektion | getötet<br>46 Tage<br>nach der<br>Infektion | 165,6<br>Prozentsatz gegenüber Kontrollen 10,3 %<br>Prozentsatz gefundener geschädigten Trichinen 96,8 %<br>1 Maus negativ |
| II<br>10 Mäuse | 100<br>Trichinen<br>pro Maus | 12 x je 3 mg<br>Neguvon<br>in 0,3 ccm<br>Na Cl | 19.-24. Tag<br>26.-31. Tag<br>n. d. Infektion | getötet<br>44 Tage<br>nach der<br>Infektion | 266,7<br>Prozentsatz gegenüber Kontrollen 16,4 %<br>Prozentsatz gefundener geschäd. Trichinen 21,4 % |
| III<br>10 Mäuse | 100<br>Trichinen<br>pro Maus | 12 x je 3 mg<br>Neguvon<br>in 0,3 ccm<br>Na Cl | 26.-31. Tag<br>33.-38. Tag<br>n. d. Infektion | getötet<br>50 Tage<br>nach der<br>Infektion | 109,2<br>Prozentsatz gegenüber Kontrollen 6,7 %<br>Prozentsatz gefundener geschäd. Trichinen 55,2 % |
| IV<br>10 Mäuse<br>Kontrollen | 100<br>Trichinen<br>pro Maus | nicht behandelt | | getötet<br>39 Tage<br>nach der<br>Infektion | 1 627,0 |

VI. Versuchsanordnung: 14 x je 3 mg und zweimal 12 x 3 mg Neguvon ab 13. - 28. Tag, 19. - 31. Tag und 26. - 38. Tag nach der Infektion.
Intraabdominale Behandlung

## F. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Bevor die Ergebnisse meiner Versuchsanordnungen zur Sprache kommen, möchte ich noch einmal zusammenfassend auf die Vielseitigkeit und Wirkungsbreite des NEGUVON eingehen.

Unter der Bezeichnung L 13/59 ist das Neguvon in der Literatur bekannt. Es wurde aus einer Gruppe von Pflanzenschutzmitteln entwickelt mit der typischen Eigenschaft, eine systemische Wirkung zu entfalten.

Das Neguvon wurde von BOLLE und ROSENBERGER (1957) bei der Bekämpfung von Ektoparasiten, hauptsächlich der Dassellarven, wirksam befunden. Ihm ist vor anderen Insektiziden der Vorrang zu geben, weil es nicht nur bei unmittelbarer Berührung mit den Parasiten seine Wirksamkeit entfaltet, sondern auch zusätzlich bei peroraler Verabreichung über die Körpersäfte parasitizid wirkt (SCHOOP und LAMINA 1959).

In großen Weidegebieten, wie in Westfalen, Niedersachsen und der Wesermarsch, konnte durch innerliche Verabreichung von Neguvon-Tabletten gegen die Wanderlarven der Dasselfliegen ein neuer Weg in der Dasselbekämpfung erfolgreich eingeschlagen werden, der die Landwirtschaft vor hohen finanziellen Verlusten bewahrt (ROSENBERGER 1957, BOLLE, OTT 1958).

Ebenfalls gegen Endoparasiten bei Pferden und Jungschweinen erprobt, zeigte das Neguvon bei guter Verträglichkeit und Wirksamkeit eindeutige Erfolge (BOLLE 1957, FLACHMANN 1958).

Selbst die Behandlung der Räude bei Rindern konnte mit Neguvon erfolgreich abgeschlossen werden (SCHOTT 1958).

Die vielseitige Verwendungsmöglichkeit des Neguvon hat das Ausland für dieses Präparat interessiert. Vor allem in Südamerika haben die Rinder- und Schafzüchter durch die Wirkungsbreite des Neguvon eine Waffe in der Hand, ihre Viehbestände gegen Ekto- und Endoparasiten wirksam zu schützen.

Die kurz skizzierten vielseitigen Eigenschaften des Neguvon ließen es nicht als abwegig erscheinen, dieses Präparat zur Bekämpfung der Trichinen ins Auge zu fassen.

Als Versuchstiere fanden Mäuse Verwendung, an denen die Verträglichkeit des Neguvon versucht wurde. Ausgangspunkt zur Errechnung der Dosis war

die von den Bayer-Werken angegebene verträgliche Dosis für Rinder von 8 g Neguvon pro 100 kg Körpergewicht, umgerechnet auf die Körpermaße der Maus ergab dies eine Menge von 0,8 mg auf 10 g.

Die Probeversuche ergaben so günstige Ergebnisse, daß es naheliegend war, in größerem Umfang Tierversuche anzusetzen, um die günstigste durchschnittliche Dosierungshöhe und beste Applikationsmethode herauszufinden.

Die im Institut durchgeführten Vorversuche haben den Grundstein für großanzusetzende Tierversuche gelegt.

Die von mir durchgeführten Versuchsanordnungen basieren auf den gewonnenen Erkenntnissen und kommen anschließend zur Diskussion.

Die subcutane wie intraabdominale Applikationsart von Neguvon bei experimentell mit Trichinen infizierten Mäusen hat sich, wie schon aus den Vorversuchen zu ersehen war, gut bewährt. Die eindeutige Bestätigung hierfür erhalten wir durch die ersten vier Versuchsanordnungen, von denen je 2 mit der subcutanen und intraabdominalen Injektionsart durchgeführt wurden.

Die Ergebnisse bzgl. der Vernichtung der Trichinen liegen bei beiden Applikationsmethoden, vor allem der ersten zwei Versuchsreihen, so dicht zusammen, daß leicht auf eine der beiden Injektionsmöglichkeiten verzichtet werden kann. Wie die Resultate bestätigen, ist ein durchgreifender Erfolg von der frühzeitig einsetzenden Neguvonbehandlung abhängig. Hauptversuch I und II bestätigen, daß ein Behandlungsbeginn ab Infektionstag bzw. 24 Stunden später einen hundertprozentigen Erfolg garantiert.

Wie die Hauptversuche III und IV zeigen, überschreitet bei einem Verabreichungsbeginn vom 5. bzw. 6. Tage ab die Trichinenzahl pro Gramm Muskulatur gegenüber den Kontrollen nicht die 20 %-Grenze. Bei Hauptversuch IV liegt die Schädigung der Trichinen zwischen 98 und 89 %. Die Werte des zweiten Hauptversuches können leider nicht zum Vergleich herangezogen werden, da der starke Bandwurmeinbruch die tatsächlichen Ergebnisse verwischt hat. Trotzdem haben wir aber auch hier noch eine Verminderung des Parasiten auf ein Sechstel bzw. Siebentel gegenüber den Kontrollen, wobei die geschädigten Parasiten noch nicht mit eingerechnet sind.

Bei einem Behandlungsbeginn ab 7. - 12. Tage nach der Infektion schwankt der Prozentsatz der vernichteten Trichinen gegenüber den Kontrollen zwischen 70 - 98 %. Dies ist gegenüber den Versuchen mit früher einsetzender

Behandlung ein viel schlechteres, zumindest aber ein unterschiedlicheres Resultat. Bei den hier noch gefundenen Parasiten war die bereits mehrmals erwähnte Schädigung oft recht auffällig und augenscheinlich. Allerdings war die Grenze über die Art und den Grad der Schädigung gegenüber noch normalen Parasiten oft schwer zu ziehen. Wenn davon z.B. die Höchstzahl der gefundenen geschädigten Trichinen mit 62 % im Versuch IV (Gruppe III) angegeben wird, so ist dies eine subjektive Feststellung.

In Hauptversuch V zeigen unter dieser Berücksichtigung die Resultate eine gesteigerte Wirksamkeit von 50 % auf 56 % bis zu einem Höchstwert von 74 % ab 12. Tag nach der Neguvonverabreichung.

Anders und wesentlich günstiger liegen die Werte des Hauptversuches VI bei herabgesetzter Dosierungshöhe über einen Zeitraum von 14 Tagen und zweimal je 12 Tagen in genannter Reihenfolge ab 13. - 28. Tag, 19. - 31. Tag, und 26. - 38. Tag. Der Prozentsatz der vernichteten Parasiten liegt im Schnitt an der 90 %-Grenze. Bezüglich der Schädigung der vorgefundenen Trichinen gehen allerdings die Werte der einzelnen Gruppen auseinander und schwanken zwischen 21 % (Gruppe II) und 96 % (Gruppe III). Eine subjektiv festgestellte Tatsache, für die nur schwer eine Erklärung zu erbringen ist.

## G. ZUSAMMENFASSUNG

Die Versuche haben ergeben

1. daß der Phosphonsäureester NEGUVON sich in der verwendeten Dosierung von 3 und 4 mg an durchschnittlich 20 g schweren Mäusen als gut wirksames trichinozides Präparat erwiesen hat,

2. daß die Dosis von 3 und 4 mg Neguvon, gelöst in 0,3 bzw. 0,4 ccm $H_2O$ oder phys. NaCl über eine Dauer von 5 Tagen oder länger täglich ohne sichtbare klinische Erscheinungen verabreicht werden kann,

3. daß die Versuchsergebnisse verschiedener Applikationsarten während der gleichen Zeitspanne so geringe Schwankungen aufweisen, daß man sich auf die einfachere subcutane und intraabdominale Injektionsmöglichkeit festlegen kann,

4. daß, je frühzeitiger die Verabreichung von Neguvon nach der Infektion erfolgt, mit umso besseren Ergebnissen zu rechnen ist.

Daraus resultiert, daß am besten die Vernichtung der "Darmtrichinen" gelingt, die mit 100 % angegeben werden kann. Dagegen ist die Bekämpfung der "Wandertrichine" schwieriger. Hier beträgt die Verminderung des Parasiten gegenüber den Kontrollen ca. 80 - 90 %.

Damit ist die von SCHOOP und LAMINA festgestellte trichinozide Wirkung des Neguvon eindeutig erwiesen.

Ferner ist aus den Untersuchungsergebnissen zu ersehen, daß die Ausdehnung der Behandlung auf einen längeren Zeitraum, auch bei kleineren Dosen, die Erfolgsquote zu verbessern vermag.

Das Neguvon hat sich also als gutes Chemotherapeutikum gegen Trichinen bewährt. Weitere Einzelheiten seiner Applikationsart sowie die Möglichkeit, größere Wirkstoffmengen verabreichen zu können, müssen noch erarbeitet werden.

## H. LITERATURVERZEICHNIS


1. Bolle, W.R. — "Neue Wege zur Bekämpfung der Dermatobia hominis mit Neguvon und Asuntol" Vet.-Med. Nachr. Heft 4, 1958, S. 193

2. Ders. — "Bekämpfung der Larven von Gastrophilus intestinalis mit Neguvon" Vet.-Med. Nachr. Heft 4, 1957, S. 189

3. Bolle, W.R. Otte, B. — "Erfahrungen bei der oralen Anwendung von Neguvon gegen die Wanderlarven der Dasselfliege" Vet.-Med. Nachr. Heft 4, 1958, S. 211

4. Borchert, A. — "Lehrbuch der Parasitologie für Tierärzte" 2. Aufl. S. Hirzel Verlag, Leipzig, 1958

5. Flachmann, H. — "Die Bekämpfung des Spulwurmbefalls bei Jungschweinen mit Neguvon" Vet.-Med. Nachr. Heft 3, 1958, S. 175

6. Gliesch, E. — "Versuche mit Neguvon zur Bekämpfung der Dermatobialarven" Vet.-Med. Nachr. Heft 3, 1959, S. 162

7. Gonzalez, J.O. Hewitt, R.J. — "Treatment of Experimental Intestinal Trichinosis with 1 Diethylcarbamyl - 4 - Methylpiperazin (Hetrazan)" Proc. Soc. Esper. Biol. a. Med. Vol. 60/1947 S. 254

8. Kasecker, H. — "Über die Geschichte und Bekämpfung der Trichinose" Vet.-Med. Diss. München 1951

9. Rosenberger, G. — "Die Anwendung des Phosphorsäureesterpräparates Neguvon gegen die Ektoparasiten des Rindes" Dtsch. tierärztl. Wschr. 63, 1956, S. 429

10. Rosenberger, G. "Ein neuer Weg der Dasselbekämpfung - erfolgreiche Behandlung der Rinder gegen die Wanderlarve" Deutsche Tierärztl. Wochenschrift 64. Jg. No. 19, 1957, S. 441

11. Ders. "Sprühbehandlung mit systematisch wirksamen Mitteln zur Dasselbekämpfung" Deutsche Tierärztl. Wochenschrift 66. Jg. No. 20 1959, S. 549

12. Sassen, B. "Neguvon bei der Bekämpfung des Dassellarvenbefalls in der Wesermarsch" Vet.-Med. Nachr. Heft 2, 1959, S. 82

13. Schoop, G. "Zur Epidemiologie und Bekämpfung der Trichinose" (Drug. Res.) 7, 1957, S. 78

14. Schoop, G. Lamina, J. "Über die vermizide Wirkung von Neguvon auf Trichinella spiralis an experimentell infizierten Mäusen" Monatshefte f. Tierheilkunde Bd. II, Heft 6, 1959, S. 167

15. Schoop, G. Schade, M. "Der Fuchs als Verbreiter der Trichinose" Deutsche Tierärztl. Wochenschrift 47. Jg., No. 35, 1939, S. 553

16. Schott, G. "Auftreten, Verbreitung und Bekämpfung der Räude in Westberliner Rinderbeständen" Inaug. Diss. Berlin 1958

17. Seifert, H. "Bekämpfung der Ekto- und Endoparasiten bei Rindern und Schafen in Peru" Vet.-Med. Nachr. Heft 3, 1959, S. 118

18. Wagner, O. "Trichinose bei Tier und Mensch" Zbl. f. Bakt. I. Orig. Band 154, Kongreßbericht, 1949, S. 155

# LEBENSLAUF

Am 19. September 1922 wurde ich als Tochter des Tiefbauingenieurs Hans Schablitzki und seiner Ehefrau Johanna geb. Beck in Dresden geboren.

1928 begann meine Schulzeit in Breslau; nach vier Jahren Volksschule besuchte ich von 1932 - 1937 das Lyceum der Ursulinen, wechselte zur Frauenoberschule der Ursulinen über und legte 1941 an der Städtischen Oberschule für Mädchen (Viktoriaschule) in Breslau das Werkabitur ab. Im Winter 1941-1942 wurde ich zum Arbeitsdienst eingezogen. Daran anschließend leistete ich den für das humanmedizinische Studium vorgeschriebenen Krankenpflegedienst ab. Am 21.1.1943 wurde ich an der schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Breslau immatrikuliert. Ende Dezember 1944 schloß ich das humanmedizinische Studium mit dem Physikum ab und wurde als Schwesternhelferin und Wehrmachtsangehörige in ein Schwerverwundetenlazarett in der Tschechoslowakei abgestellt. Nach der Kapitulation und vierwöchentlicher amerikanischer Gefangenschaft wurden meine Mutter und ich Ende Mai 1945 nach Offenbach/M. entlassen.

Erst 1947 konnte ich mein Studium in München wieder aufnehmen. Hier fand ich die Möglichkeit, zur tiermedizinischen Fakultät überzuwechseln.

Da mir zwei Semester, einschließlich Vorphysikum, des humanmedizinischen Studiums angerechnet wurden, konnte ich schon im Sommersemester 1951 mit dem Staatsexamen beginnen.

Durch einen schweren Unfall wurde ich aus meiner Universitätslaufbahn gerissen. Erst Jahre später war es mir möglich, über Ministerialerlaß, am 28. Februar 1958 mein Staatsexamen zu beenden.

b. w.

Drei Monate meiner Praktikantenzeit leistete ich in München an der Med. Klinik unter Leitung von Herrn Prof. Ullrich ab; dann war ich zwei Monate am Schlachthof Offenbach/M tätig und anschließend zwei Monate bei dem Lehrtierarzt Herrn Dr. Lindner in Ober-Roden, Kreis Offenbach/M.

Eineinhalb Jahre war ich in der freien Praxis tätig, bis sich mir die Gelegenheit bot, als Fleischbeschautierärztin am Städt. Schlachthof Offenbach/M zu arbeiten.

Im August 1959 bat ich Herrn Professor Schoop um das Thema zu einer Doktorarbeit. Am 1. Oktober 1959 begann ich mit der praktischen Ausarbeitung, die nach einem halben Jahr abgeschlossen war. Aber erst bis Februar 1961 konnte ich die Arbeit beenden.